

Università degli Studi di Pisa  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

*Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare*

Tesi di Laurea:

*Effetti sulla funzione ventricolare sinistra della riduzione di peso  
(chirurgia bariatrica) in soggetti affetti da obesità severa.  
Correlazioni fra dati metabolici e dati di funzione miocardica*

*Relatore*

**Chiar.mo Prof. Mario Mariani**

*Candidato*

**Lucia Marracci**

**Anno Accademico  
2006-2007**

# **INDICE**

## **INTRODUZIONE.....pag 3**

- obesità e genetica
- definizione
- epidemiologia
- fisiopatologia
- tessuto adiposo ed apparato cardiovascolare
- cardiomiopatia dell'obesità
- tecniche di chirurgia bariatrica

## **MATERIALI E METODI.....pag 30**

## **RISULTATI.....pag 36**

## **DISCUSSIONE.....pag 39**

## **CONCLUSIONE.....pag 47**

## **TABELLE.....pag 48**

## **BIBLIOGRAFIA.....pag 53**

## **INTRODUZIONE**

### **Obiettivo**

Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare gli effetti della perdita di peso corporeo sulle alterazioni funzionali e strutturali del miocardio, in soggetti gravemente obesi, trattati con chirurgia bariatrica.

### **Materiali e metodi**

Sono stati reclutati 13 pazienti gravemente obesi (2 maschi, 11 femmine); tutti i soggetti sono stati sottoposti ad ecocardiografia 2D-Color-Doppler convenzionale. Le nuove tecniche ultrasoniche utilizzate sono state: A) Backscatter Integrato (IBS) per l'analisi della riflettenza miocardica, riferita all'interfaccia pericardica, come espressione della struttura del miocardio (aumento del contenuto di collagene) e dell'Indice di Variazione Ciclica (CVI), come espressione della contrattilità miocardica intrinseca, e B) Color Doppler Myocardial Imaging (CDMI) per la valutazione di strain e strain rate (deformabilità miocardica). Tutti i soggetti hanno subito chirurgia bariatrica e sono stati nuovamente sottoposti ad esame ecocardiografico e a valutazione dei parametri

biochimici da 6 a 24 mesi dopo la chirurgia.

## **Risultati**

La principale osservazione scaturita da questo studio è stata una pressoché completa normalizzazione delle alterazioni funzionali e strutturali del miocardio dopo la riduzione del peso corporeo. In particolare, mediamente  $\pm$  SD CVI a livello del setto è migliorato da  $14,6 \pm 7,0$  a  $25,7 \pm 11,2$  prima e dopo la chirurgia rispettivamente, ( $36,2 \pm 9,1$  nei controlli). In media la riflettività a livello del setto è diminuita significativamente da  $55,8 \pm 9,5$  a  $46,5 \pm 8,8$  ( $43,0 \pm 8,0$  nei controlli) Anche lo strain settale è migliorato in modo significativo dopo la chirurgia (da  $-11,9 \pm 3,2$  a  $-20,4 \pm 5,3$ ;  $-23,4 \pm 9$  nei controlli).

## **Conclusione**

Questo studio stabilisce: A) l'utilità di nuove tecniche ultrasoniche per scoprire alterazioni miocardiche strutturali e funzionali molto precoci in pazienti con obesità severa, e B) la regressione di queste anomalie subcliniche dopo la perdita di peso ottenuta tramite chirurgia bariatrica.

L'Obesità è una patologia cronica, multifattoriale, con una componente multigenica su cui agiscono elementi ambientali e psicosociali capaci di determinare la sua espressione clinica; essa è caratterizzata da un peso corporeo eccessivo dovuto ad un accumulo di tessuto adiposo di grado così marcato da influire negativamente sullo stato di salute.

Nella popolazione mondiale, più di un miliardo di individui sono affetti da obesità, e la prevalenza di questa patologia è in aumento in tutte le fasce di età, tanto da giustificare il termine di “epidemia”.

Poiché in epoche preistoriche l'eccesso di tessuto adiposo, essendo comunque una riserva energetica, era considerato un fattore protettivo contro carestie ed epidemie, si ritiene che durante l'evoluzione della nostra specie, in risposta alle esigenze di sopravvivenza, sia avvenuta una selezione verso un assetto genetico definito “risparmiatore”, che ha lo scopo di predisporre l'organismo all'accumulo energetico piuttosto che al dispendio.

Negli ultimi anni si è verificato un progressivo incremento della prevalenza dell'obesità, a causa di abitudini alimentari e stile di vita erranei, tali da facilitare un bilancio energetico cronicamente positivo.

Perciò quella situazione, che un tempo rappresentava un fattore protettivo e che permetteva una migliore sopravvivenza, oggi è un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, polmonari, metaboliche e tumorali.

Tutte le suddette comorbidità concorrono a peggiorare la qualità di vita, e a ridurre l'aspettativa, aumentando enormemente la spesa sanitaria.

Un sistema integrato di segnali derivanti dal Sistema Nervoso Centrale, e dalla periferia, modula in modo complesso l'omeostasi energetica ed il comportamento alimentare.

Tale sistema di regolazione si pensa che dipenda dall'assetto genetico individuale, evolutosi attraverso l'adattamento-interazione con l'ambiente, nel corso di molteplici generazioni.

Una assunzione calorica cronicamente elevata, associata ad una bassa spesa energetica, facilita l'instaurarsi di un bilancio energetico costantemente positivo, con conseguente sviluppo di obesità.

Non a caso, il nostro organismo è dotato di difese contro la deplezione di riserve, ma è scarsamente resistente al loro accumulo eccessivo. In generale possiamo considerare l'obesità come la conseguenza di una incapacità dell'organismo di adattarsi alle mutate condizioni ambientali.

La gravità di questa patologia dipende dalla suscettibilità individuale e

dai fattori ambientali, collegati alle abitudini alimentari ed allo stile di vita.

La condizione di obesità, è responsabile di un rilevante incremento del rischio di morbidità per molte patologie quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete, le malattie cardiovascolari, l'ictus cerebrale, la calcolosi biliare, la patologia osteo-articolare, le manifestazioni di sleep apnea, le patologie polmonari, i tumori dell'endometrio, della mammella, della prostata e del colon.

Il rischio di morte prematura nei soggetti obesi è doppio rispetto a quello nei non obesi.

Il rischio di morte per malattie cardiovascolari risulta aumentato di circa cinque volte.

### **Obesità e Genetica**

L' "epidemia" dell'obesità necessita per svilupparsi di un background genetico. Numerosi individui sono stati studiati per identificare eventuali disordini genetici correlati con l'insorgenza di tale condizione.

Tali difetti genetici si possono suddividere in due gruppi distinti :

- 1) geni rari che determinano obesità significativa, (ob)
- 2) geni molto più comuni che sottendono una propensione allo

sviluppo di obesità (geni di suscettibilità), (db).

Quelli appartenenti al secondo gruppo, in un ambiente permissivo, sono coinvolti nella regolazione dell'obesità, controllano la distribuzione del peso corporeo, il grado metabolico di risposta a dieta ed esercizio fisico, e le preferenze alimentari.

Da ricerche recenti sono emersi più di 11 siti genomici, rappresentanti links per lo sviluppo di obesità in un ambiente favorevole.

L'identificazione di geni e relative mutazioni responsabili dell'obesità in un ristretto numero di casi, non ha permesso di definire le cause genetiche di tale condizione nella popolazione, ha però consentito di individuare le vie coinvolte nel mantenimento dell'omeostasi energetica.

In particolare l'isolamento dei geni “ob” ed “db”, ha portato a scoprire rispettivamente la leptina ed il suo recettore; mentre l'identificazione del “locus agouti” e del suo meccanismo d'azione, ha dato la possibilità di scoprire un ulteriore sistema di segnali neuro-ormonali chiamato “sistema della melanocortine”, che svolge un ruolo importante nella regolazione dell'appetito e del metabolismo.

L'obesità può essere ritenuta un disordine genetico soltanto in un limitato numero di casi, vale a dire quando è monogenica, cioè determinata dalla mutazione di un gene, responsabile della perdita di funzione di una



proteina implicata nella regolazione del bilancio energetico. In questi casi l'ambiente ha una scarsa influenza sulla gravità del fenotipo.

Forme più frequenti, come quelle poligeniche, dovranno far pensare a diversi livelli di suscettibilità dipendenti da numerosi geni, ed influenzati dall'ambiente. I soggetti suscettibili saranno normopeso e sovrappeso in un ambito poco favorevole, per divenire obesi in un ambiente “obso-genico-permissivo”.

### **Definizione**

L'obesità è la situazione nella quale si verifica un eccessivo accumulo di massa grassa (nel soggetto adulto normale pari a 12-17% negli uomini, 20-25% nelle donne), rispetto ai limiti considerati normali per età, sesso e statura.

La popolazione generale viene suddivisa in diverse classi a seconda del peso (sottopeso, normopeso, sovrappeso, obeso) in base ad una classificazione ottenuta utilizzando l'indice di massa corporea (BMI), che pone in relazione il peso con l'altezza.

$BMI = \text{peso corporeo (Kg)} / \text{quadrato dell'altezza (m}^2\text{)}$ .

In particolare si definisce: BMI < 18,5 sottopeso; BMI 18,5-24,9

normopeso; BMI 25,0-29,9 sovrappeso; BMI 30-34,9 obesità di I grado; BMI 35-40 obesità di II grado; BMI >40 obesità grave o di III grado.

Il limite di BMI=25, per definire il sovrappeso e l'obesità, non è un valore assunto in modo arbitrario, bensì deriva dall'osservazione che per valori superiori a 25, si apprezza un aumento significativo del rischio di morbidità e mortalità per malattie respiratorie e cardiovascolari.

Un ulteriore parametro antropometrico per definire l'obesità, è rappresentato dalla “circonferenza della vita ai fianchi”, che è un indice di distribuzione del grasso corporeo; valori >102 cm nell'uomo, e >88 cm nella donna indicano una condizione prevalentemente addominale di obesità, la quale si associa ad un elevato rischio di comorbidità per malattie cardiovascolari e metaboliche.

### **Epidemiologia**

La prevalenza dell'obesità è aumentata in questi ultimi anni, in un arco di tempo troppo breve perché si possa ascriverla soltanto a cause genetiche primarie. Infatti è chiaro che la recente diffusione nella popolazione di un bilancio energetico positivo con aumento dell'apporto calorico è la responsabile primaria di questo fenomeno.

Secondo le stime del World Watch Institute, nel mondo gli individui in soprappeso ed obesi sarebbero oltre 1 miliardo.

L'obesità riguarda gran parte dei paesi del mondo, rappresentando un problema estremamente evidente negli Stati Uniti. Gli Americani che possono definirsi obesi, con un BMI>30, sono più di 40 milioni, in essi l'obesità rappresenta la prima causa di morte con 300.000 morti per anno, comunque in Europa i valori sono soltanto di poco inferiori.

Per quanto concerne l'Italia, si registra una elevata prevalenza di obesità tra i ragazzi e gli adolescenti, e ciò prelude una ulteriore espansione dell' "epidemia" in questione nei prossimi decenni.

In particolare i ragazzi Italiani con problemi di soprappeso ed obesità, sono circa il 36%, secondo i criteri dell'International Obesity Task Force, segue Malta con il 35%, la Spagna con il 34%, la Grecia con il 31%, la Gran Bretagna con il 21%, la Svezia con il 18%, la Danimarca con il 15%.

Nel nostro Paese vi sono circa 16.000.000 di adulti soprappeso, e circa 4.000.000 individui francamente obesi. Secondo una indagine ISTAT nel Sud e nelle Isole Maggiori il 18% degli uomini ed il 34% delle donne, sono obesi, nel Nord Est rispettivamente 19% e 18%, nel Nord Ovest 15 e 16%, ed al centro il 16 e 19%.

Questo incremento della prevalenza di obesità, improvviso e marcato, ha

indotto l'American Heart Association (AHA) ad impegnarsi per frenare le deleterie conseguenze di tale epidemia.

E' un impegno giustificato, considerando che almeno 1/3 dei decessi prematuri per cause cardiovascolari, sono attribuibili all'obesità.

### **Fisiopatologia**

Gli adipociti sono le cellule che costituiscono il tessuto adiposo, esse sono in grado di accumulare trigliceridi e di liberare acidi grassi e glicerolo.

Il tessuto adiposo quindi costituisce una riserva energetica per l'organismo.

Tale tessuto però non rappresenta soltanto un semplice deposito di energia, essendo un organo endocrino a tutti gli effetti, capace di secernere una grande varietà di sostanze: acidi grassi liberi come prodotto della lipolisi; proteine ad attività ormonale come leptina, adiponectina, resistina; citochine proinfiammatorie come TNF- $\alpha$ , PAI-1, angiotensinogeno, ASP (acylation stimulating protein ) che facilita l'accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo.

Nella condizione di eccessivo accumulo di adipe, aumenta abnormemente la produzione di alcune sostanze, tanto da determinare il presupposto

fisiopatologico dello sviluppo delle complicanze dell'obesità.

### Le Adipochine

Il tessuto adiposo è capace di secernere sostanze dette adipochine, le quali sono coinvolte nella funzione di deposito energetico, nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico. Alcune di queste sono in grado di influenzare la sensibilità all'insulina.

Adiponectina :è una molecola dalle proprietà antinfiammatorie ed antiaterogene, i cui livelli sono direttamente correlati con la sensibilità all'insulina; i suoi valori sono ridotti negli obesi.

L'effetto insulino-sensibilizzante di questa molecola va attribuito all'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi, tramite l'attivazione della adenosin monofosfato chinasi (AMPK) nel muscolo scheletrico; inoltre tale molecola attiva la AMPK a livello epatico, diminuendo la produzione di glucosio da parte del fegato; infine incrementa l'utilizzo del glucosio e riduce la secrezione di TNF- $\alpha$ .

Resistina : nel paziente obeso si trova in concentrazioni elevate; questa molecola altera il segnale insulinico a livello epatico, del tessuto adiposo e del muscolo, causando una serie di effetti quali: un incremento della produzione epatica di glucosio, una sua diminuita utilizzazione nel tessuto adiposo ed un aumento del rilascio di FFA.

Leptina :ancora le informazioni riguardanti gli effetti di questa molecola sono contraddittorie, ed in corso di approfondimento. Sembra essere dotata da un lato di un ruolo inibitorio sul metabolismo glucidico, dall'altro di un ruolo insulino-sensibilizzante.

### Insulino-resistenza

La condizione di obesità, comporta una riduzione dell'utilizzo di glucosio, a cui consegue una iperinsulinemia compensatoria il cui scopo è quello di mantenere una normale tolleranza ai carboidrati. L'iperinsulinemia è la più frequente manifestazione di insulino-resistenza.

L'insulino-resistenza è definita come la riduzione della fisiologica risposta degli organi bersaglio alle normali concentrazioni di ormone.

In base a numerose evidenze sperimentali e cliniche si può dire che

l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia costituiscono un fattore di rischio

cardiovascolare indipendente.

Si può supporre che, il rischio di sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari, sia maggiore nei soggetti obesi proprio a causa dell'insulino-resistenza.

A conferma di tale ipotesi sta l'evidenza che l'individuo obeso, oltre alla iperinsulinemia ed alla insulino-resistenza, presenta numerose altre alterazioni che comprendono: alterazione della glicemia a digiuno e dopo carico di glucosio, Colesterolo totale ed LDL elevati, HDL ridotte, valori più alti di uricemia e di pressione arteriosa rispetto a quelli di un soggetto normopeso.

A livello intracellulare l'insulino-resistenza, può essere causata da incapacità nel riconoscere il segnale dell'insulina, da una mutazione genetica a carico dell'insulina stessa, da una mutazione a carico del suo recettore, o da una alterazione degli enzimi coinvolti nel metabolismo glucidico.

Per quanto concerne il metabolismo, l'associazione fra insulino-resistenza ed iperinsulinemia tipica dell'obesità, comporta, oltre all'effetto diretto sul profilo glicemico, con una alterata tolleranza al glucosio; anche effetti sui lipidi, sulla termogenesi, sulla escrezione renale di sodio ed acido urico. L'iperinsulinemia ha inoltre un'azione anti-natriuretica ed è in grado di

potenziare l'effetto sodio ritentivo, che può avere un ruolo importante nel determinismo di elevati livelli di pressione arteriosa; inoltre l'insulina ha un effetto potenziante sull'angiotensina-2 e sulla noradrenalina.

Sull'assetto lipidico, l'iperinsulinemia, determina la formazione di una maggiore concentrazione di LDL piccole e dense, che hanno una alta aterogenicità, ed un basso livello di HDL.

L'insulino-resistenza agisce sulla spesa energetica, ed in particolare sulla termogenesi della dieta (cioè l'aumentata spesa energetica dopo il pasto), che risulta difettosa nel paziente obeso, per l'incapacità dell'insulina di incrementare la dissipazione di energia tramite lo stimolo dei processi ossidativi e della sintesi di glicogeno.

Recenti osservazioni hanno evidenziato uno stretto legame tra Insulino-Resistenza (indice HOMA-IR) ed alterazioni miocardiche a livello del ventricolo sinistro nei soggetti obesi; i quali infatti, analizzati mediante la metodica ultrasonica del backscatter, presentano una incrementata ecoreflettività del setto interventricolare (SIV), espressione una alterata struttura del muscolo cardiaco, a causa di un aumento del grado di fibrosi e/o steatosi cardiaca, e lipoapoptosi.

Un recente studio, eseguito in giovani donne obese, conferma l'ipotesi



che l'Insulino-Resistenza e le alterazioni del metabolismo miocardico possano causare una disfunzione contrattile negli obesi: l'insulino-resistenza mediante un aumento di insulina circolante è capace di stimolare i recettori dell'IGF-1, che sono probabilmente coinvolti anche nella patogenesi della ipertrofia miocardica, riscontrata nei soggetti affetti da obesità; il tessuto adiposo può contribuire ad incrementare i livelli di angiotensina-2 circolanti, che favoriscono la crescita del tessuto miocardico, e stimolare la fibrosi cardiaca interagendo con l'aldosterone. L'obesità, alla luce di quanto affermato finora, risulta essere un evidente elemento di rischio per lo scompenso cardiaco; l'insulino-resistenza potrebbe svolgere il ruolo di mediatore tra obesità e scompenso cardiaco.

### **Tessuto adiposo ed apparato cardiovascolare**

#### **Obesità e funzione endoteliale**

L'insulina è un ormone capace di stimolare la produzione di ossido nitrico (NO) da parte delle cellule endoteliali. L'ossido nitrico rappresenta un elemento antitrombotico ed antiaterogeno, grazie alla sua capacità di determinare un rilasciamento delle cellule muscolari lisce (CML), di inibire l'aggregazione piastrinica e la proliferazione delle CML e di

impedire la adesione dei leucociti.

In condizioni di insulino-resistenza, si è evidenziata una diminuita produzione di NO ed una elevata produzione di radicali liberi dell'ossigeno che comporterebbe un danno endoteliale.

L'insulina è capace di favorire la produzione di radicali liberi dell'ossigeno tramite il sistema enzimatico della nicotinamide-adenina-dinucleotide-fosfato-ossidasi, il danno sarebbe causato da modificazione delle LDL, inattivazione dell'NO, ed attivazione della via della MAPK (coinvolta nella replicazione cellulare).

In questo complesso meccanismo intervengono anche altre molecole, si è infatti osservato che la leptina ha la proprietà di attivare la produzione di radicali liberi, mentre l'adiponectina ha poteri antiaterogeni, non a caso inibisce l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali.

La condizione di ipoadiponectinemia è correlata infatti ad una alterata vasodilatazione.

Il TNF- $\alpha$  potenzia l'azione delle molecole di adesione sulla superficie dell'endotelio, che a loro volta aumentano l'adesione monocitaria alle pareti vasali.

L'IL-6 è prodotta per il 30% dal tessuto adiposo, attiva la proliferazione delle cellule endoteliali, l'angiogenesi, e regola la produzione epatica di

Proteina-C-Reattiva (PCR), fondamentale predittore del rischio Cardiovascolare nei soggetti sani.

L'angiotensina-2 potenzia le molecole di adesione intracellulare, riducendo la biodisponibilità di NO con conseguente disfunzione endoteliale.

Dall'insulino-resistenza deriva una iperfibrinolisi causata dagli elevati livelli di PAI-I; questi ultimi sono associati ad un elevato valore di BMI e sono inoltre un fattore di rischio per eventi cardiovascolari, avendo un ruolo fondamentale nella formazione del trombo.

### Obesità ed endotelio: ipertensione arteriosa

L'obesità si associa ad una disfunzione dell'endotelio, premessa per il danno aterosclerotico.

L'ipertensione arteriosa è circa 6 volte più frequente negli individui affetti da obesità.

Ad un aumento di 10 Kg di peso corporeo, si associa una elevazione di circa 3 mmHg della PA sistolica, e di circa 2,3 mmHg di PA diastolica.

Questi incrementi si traducono poi in una crescita del rischio, stimata del 12% per le malattie cardiovascolari, e del 24% per ictus cerebrale.

Gli aumenti della pressione arteriosa sono maggiori in caso di obesità di tipo viscerale.

Nel paziente obeso coesistono iperinsulinemia ed insulino-resistenza.

L'insulina può influenzare la pressione arteriosa determinando:

- disfunzione endoteliale tramite una minore produzione di NO, e conseguente riduzione della vasodilatazione;
- stimolazione della crescita delle cellule muscolari lisce dei vasi;
- ritenzione renale di sodio.

L'attivazione tissutale del sistema Renina-Angiotensina (SRA), così come quella del peptide Endotelina-1, sembra avere un ruolo nella genesi dell'ipertensione arteriosa, poiché gli adipociti possiedono elementi facenti parte di questi sistemi.

All'incremento della massa grassa segue quindi un aumento dell'attività di sistemi vasoattivi, che crea i presupposti per una condizione disfunzionale dell'endotelio, la quale si associa ad un maggior rischio aterosclerotico.

Tali effetti sono tutti indipendenti dalla pressione arteriosa sistemica, ciò suggerisce che sia proprio l'obesità insieme agli altri fattori noti e non noti a determinare la vasocostrizione, promuovendo quindi l'instaurarsi dell'ipertensione arteriosa.

E' stata rilevata una forte correlazione fra obesità e fattore IL-6 e PCR, tanto da far considerare la condizione di obesità come qualcosa di molto simile ad una infiammazione sistemica di basso profilo.

Nei soggetti obesi infatti si può riscontrare una elevata concentrazione basale di TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1, VCAM-1.

La PCR associata al TNF- $\alpha$ , induce la espressione di chemiochine e di molecole di adesione (ICAM-1 e VCAM-1), che sono markers di aterosclerosi.

L'incremento della pressione arteriosa sistolica , diastolica e media, è strettamente associato con i valori di IL-6; la PA-sistolica è correlata con i livelli di molecole di adesione intracellulare.

Indipendentemente dai complessi meccanismi implicati, si è osservato che la perdita di peso negli obesi è in associazione con una riduzione della pressione arteriosa, in più del 50% dei soggetti, la diminuzione media della PA oscilla da 1 a 4 mmHg per la PA-sistolica, e da 1 a 2 mmHg per la PA-diastolica, per Kg di peso corporeo perso.

### Ripercussioni emodinamiche della obesità

Il tessuto adiposo è un comparto metabolicamente attivo, necessita di 2-3 ml/min/100gr di sangue (1/20 rispetto al cervello), e costituisce una

importante riserva ematica, sussiste difatti una correlazione fra metabolismo dell'adipocita e flusso sanguigno.

Insieme all'accumulo di tessuto adiposo, aumenta anche l'afflusso ematico a tale livello (nei pazienti con obesità severa esso può raggiungere la metà della gittata cardiaca a riposo) ed il volume ematico si espande al fine di compensare la maggiore richiesta di ossigeno.

Ciò può indurre un aumento della gittata cardiaca, secondario all'incremento del volume telediastolico e della frazione di eiezione, pur rimanendo pressoché invariata la frequenza cardiaca.

Questo si traduce in un aumento del precarico per il ventricolo sinistro, difatti le pressioni di riempimento ventricolare sinistro, tipiche degli individui obesi, sono normali o aumentate di poco in condizioni di riposo, ed aumentano con l'esercizio fisico.

L'espansione del volume ematico comporta alcune modificazioni strutturali del cuore: il maggiore riempimento ventricolare conduce ad una dilatazione ventricolare sinistra, la quale determina un elevato stress parietale.

La dilatazione del ventricolo sinistro si accompagna ad una ipertrofia eccentrica del miocardio anche nel soggetto normoteso (il rapporto

cavità/diametro rimane pressoché invariato)

Tale ipertrofia diviene concentrica se si associa ipertensione arteriosa.

Quella appena descritta è una forma di adattamento iniziale, che può non compensare nel tempo il sovraccarico emodinamico, causando la comparsa di una disfunzione diastolica, fino ad esitare in dilatazione ventricolare sinistra con progressiva riduzione della contrattilità miocardica.

L'ipertrofia ventricolare sinistra instauratasi nell'obeso, diminuisce inoltre la compliance del ventricolo sinistro stesso, alterandone la capacità di riempimento diastolico, fino ad arrivare alla vera e propria disfunzione diastolica.

La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, associata a quella sistolica, può progredire sfociando in un quadro di insufficienza cardiaca congestizia.

Negli individui obesi è possibile osservare un ingrandimento dell'atrio sinistro, collegato non soltanto ad una disfunzione diastolica ventricolare sinistra in particolare (se è presente ipertensione arteriosa), ma anche ad un adattamento fisiologico all'aumentata massa ematica circolante.

Nei pazienti obesi possono essere riscontrati valori pressori di riempimento del cuore destro più elevati, così come avviene per quanto riguarda la pressione sistolica, la gittata cardiaca e le resistenze vascolari

polmonari.

Quest'ultimo elemento può riflettere una malattia intrinseca polmonare, una anomalia della funzione ventricolare sinistra, od una ipertensione polmonare misconosciuta (apnee notturne o tromboembolismo polmonare ricorrente).

### **Cardiomiopatia dell'obesità**

Nell'organismo umano e nei modelli animali, lo sviluppo di obesità conduce non soltanto all'aumento di depositi cellulari di adipociti nelle sedi dove è tipicamente presente il tessuto adiposo, ma anche all'accumulo, in altri organi e distretti, di quantità significative di lipidi. Infatti con l'incremento del grasso, i depositi lipidici, possono danneggiare la funzione di organi e tessuti con 3 meccanismi differenti:

- 1) per compressione fisica.
- 2) perché gli adipociti situati attorno all'organo in questione, possono secernere molecole attive localmente.
- 3) per accumulo di lipidi in cellule non adipose, il quale comporterebbe una disfunzione a livello cellulare, fenomeno noto come "lipotossicità".



Grazie a vari studi è emerso come alcuni meccanismi, quali la steatosi cardiaca, la lipoapoptosi, e l'attivazione di alcuni geni specifici, potrebbero essere alla base della genesi della “Cardiomiopatia degli obesi”.

La CMP nel paziente obeso fu riconosciuta agli inizi del 1818: il caso descritto da Cheyne è di interesse storico non solamente perché rappresenta una documentazione accurata di un cuore grasso, ma anche perché è il caso nel quale è stato documentato il Respiro di Cheyne-Stokes.

Inizialmente alla condizione di “cuore grasso” non sottende un processo infiltrativo, bensì un “fenomeno metaplastico” (cambiamento reversibile in cui un tipo di cellula adulta epiteliale o mesenterica è rimpiazzato da un altro tipo di cellula adulta), fase di adattamento nella quale cellule sensibili allo stress vengono sostituite da altri tipi cellulari.

Piccoli aggregati irregolari di tessuto adiposo, possono pertanto infiltrare le cellule miocardiche, determinando un quadro di atrofia: una spiegazione alternativa potrebbe essere la lipotossicità indotta da acidi grassi liberi, che può causare l'apoptosi delle cellule ricche di grasso, e dei cardiomiociti.

“Per queste ragioni, tramite meccanismi diversi (sovraccarico emodinamico, stato iperdinamico, apoptosi, adipositas cordis), l'obesità

può predisporre allo scompenso cardiaco”.

### **Tecniche di chirurgia bariatrica**

Il ricorso alla chirurgia bariatrica, costituisce una estrema opzione terapeutica allo scopo di poter ottenere una significativa e costante riduzione del peso corporeo nelle situazioni di obesità patologica (BMI >40 o >35, se sono presenti comorbidità), nei casi nei quali siano falliti gli altri presidi terapeutici.

Le varie procedure di chirurgia bariatrica, presentano diverse indicazioni, portando ad una perdita dell'eccesso di peso corporeo ed al miglioramento, talora fino alla scomparsa delle comorbidità associate.

Oltre ad interventi nei quali si ottiene il calo ponderale mediante la genesi di un malassorbimento selettivo riguardante la componente dei carboidrati e/o grassa degli alimenti, esistono interventi in cui, attraverso una restrizione della capacità volumetrica gastrica (“resezione gastrica”), la perdita di peso è dovuta al ridotto introito alimentare e calorico, a causa di un senso di sazietà precoce.

Oggi gli interventi di chirurgia bariatrica si giovano della tecnica laparoscopica caratterizzata dalla mini-invasività, che migliora

sensibilmente il decorso post-operatorio, aumentando l'accettabilità di tale trattamento.

I criteri di eleggibilità sono stati definiti dalla Consensus Conference del NIH nel 1991, ed includono: obesità severa con BMI >40 o >35 in presenza di comorbidità, associati alla motivazione psicologica del paziente, assenza di disturbi psichiatrici, età maggiore di 18 anni e minore di 60.

La chirurgia bariatrica andrebbe comunque presa in considerazione soltanto dopo aver messo in pratica tutti i presidi medici e non chirurgici, di tipo dietetico-psico-comportamentale, e farmacologici.

La chirurgia bariatrica è caratterizzata dalla disponibilità di differenti tecniche, scelte in base al BMI ed alle abitudini alimentari del paziente.

### LA RESTRIZIONE GASTRICA

#### **- Bendaggio gastrico regolabile**

Questa tecnica consiste nel posizionamento di una protesi circolare in silicone attorno allo stomaco prossimale, allo scopo di formare una tasca gastrica regolabile di volta in volta, in base al risultato desiderato.

La percentuale di perdita dell'eccesso di peso a 1 e a 2 anni è rispettivamente del 42,6% e del 53%.

- **Gastroplastica verticale**

Consiste in una divisione gastrica verticale, definita con la sola sutura (Mason) o con una sutura-sezione (McLean) dello stomaco. Questa metodica prevede la realizzazione di una tasca gastrica comunicante con il restante stomaco attraverso il piccolo canale calibrato tramite una banderella protesica non regolabile.

Ad oggi è una tecnica meno diffusa, poiché necessita un intervento complesso gravato da complicanze maggiori a breve termine quali il sanguinamento, lesioni spleniche, lesioni della parete gastrica, fenomeni ischemici, oppure quelle a lungo termine come la stenosi del piloro.

**IL MALASSORBIMENTO**

- **Diversione bilio-pancreatica**

Tecnica che si caratterizza per una gastrectomia distale, con ricostruzione ad Y secondo Roux, nella quale la gastro-entero-anastomosi è eseguita utilizzando l'ileo distale, e completata con colecistectomia quale prevenzione della litiasi post-operatoria.

Tale procedura comporta un ritardato mescolamento del cibo con le

secrezioni bilio-pancreatiche, causando una permanente riduzione della fase digestiva e dell'assorbimento dei cibi ad elevato contenuto calorico (amidi e grassi), assicurando in questo modo un mantenimento della perdita di peso nel lungo termine; non viene invece alterato l'assorbimento di acqua e di elettroliti e vitamine.

### RESTRIZIONE GASTRICA ASSOCIATA A DEBOLE MALASSORBIMENTO

#### **- Bypass gastrico Roux en Y**

Consiste nella separazione definitiva dello stomaco con costruzione di una piccola tasca gastrica anastomizzata con il tratto alimentare di un'ansa digiunale sezionata tra 40 e 120 cm dal legamento del Treitz, mentre il tratto bilio-pancreatico viene anastomizzato tra 100-150 cm a valle dell'anastomosi gastro-digiunale.

La perdita di peso si ottiene grazie alla restrizione gastrica ed alla diminuzione dell'assorbimento intestinale, che è tanto maggiore quanto più a valle si trova lo sbocco delle secrezioni bilio-pancreatiche.

Tale intervento comporta un minore disagio alimentare per il paziente, ed inoltre presenta una minore incidenza di complicanze.

## **MATERIALI E METODI**

Lo scopo di questa tesi è analizzare l'impatto della perdita di peso raggiunta tramite la chirurgia, sulle precoci alterazioni miocardiche subcliniche, scoperte in un gruppo di soggetti adulti gravemente obesi, usando sia Backscatter Integrato (IBS) che Color Doppler Myocardial Imaging, tecniche ultrasoniche.

Tutti i soggetti sono stati esaminati prima e a 6 e a 24 mesi dopo by-pass gastrico Roux-en-Y.

### **Popolazione di studio**

Sono stati consecutivamente studiati, previo consenso informato 13 soggetti (2 maschi e 11 femmine) con obesità severa, che erano seguiti presso il Centro per la Diagnosi ed il Trattamento dell'Obesità (tabella 1). Gli esami clinici, ematologici e strumentali sono stati eseguiti in accordo con le Linee Guida Italiane per l'obesità. Le misure antropometriche sono state determinate dopo il digiuno notturno.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati: funzione ventricolare sinistra sistolica ridotta (frazione di eiezione  $< 40\%$ ), scompenso cardiaco congestizio, malattie valvolari cardiache risultate significative all'analisi

con Eco-Color-Doppler e cadiomiopatie.

I soggetti obesi avevano una storia negativa per infarto del miocardio o per coronaropatia. Una volta selezionati, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico, così da riservare la eleggibilità per lo studio a quelli con una buona finestra acustica. Tutti questi pazienti sono stati quindi sottoposti a chirurgia bariatrica, ed in assenza di complicanze, sono stati rivalutati dopo 6 mesi, e fino a 24 mesi, usando lo stesso protocollo di indagine ultrasonografico.

Inoltre 13 soggetti normali di età e sesso “omogenei”, sono stati arruolati come controlli.

## **Procedure sperimentali:**

### ***- Parametri biochimici***

Sono stati prelevati campioni di sangue per le analisi biochimiche relative alla funzionalità renale, gli elettroliti, l'insulina a digiuno ed il glucosio, il colesterolo totale ed i trigliceridi, il colesterolo LDL e HDL.

### ***- Stima dell'insulino-resistenza***

Il modello di valutazione dell'omeostasi glucidica (HOMA-IR) è stato

calcolato come glucosio a digiuno (in millimoli per litro) x insulina a digiuno (in milliunità per millilitro) / 22,5.

Va sottolineato che le stime della insulinoresistenza derivate dell'HOMA correlano bene con il clampaggio euglicemico.

## **Analisi ecocardiografica**

### ***- Ecocardiografia 2D Doppler convenzionale:***

lo studio ecocardiografico convenzionale è stato eseguito con un ecografo digitale Philips Sonos 7500, attrezzato di un trasduttore a banda larga (S3 fusion imaging).

### ***- Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging (PW-TDI) :***

Nella finestra apicale 4 camere, il volume campione del Doppler pulsato, è stato posizionato in 2 differenti regioni dell'anello mitralico: settale e laterale. La finestra apicale 4 camere è stata scelta per ottenere una valutazione della funzione diastolica longitudinale globale del ventricolo sinistro, per minimizzare l'angolo di incidenza tra il raggio ultrasonico Doppler ed il movimento lungo l'asse longitudinale dell'anello mitralico. Il PW Doppler tissutale dell'anello settale, è stato usato per misurare la



velocità del picco diastolico precoce della velocità di movimento dell'anello mitralico (ES). Le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro sono state pertanto stimate mediante il rapporto di E/Es (E derivato dall'analisi della velocità del flusso mitralico)

***- Indici derivati dal Color Doppler Myocardial Mmaging (CDMI):  
Velocità regionali medie, Strain e Strain Rate***

Il Color Doppler Myocardial Imaging (CDMI) è stato recentemente introdotto come metodo per stabilire quantitativamente la funzione miocardica regionale, fornendo una mappa di colori correlati alle velocità tissutali; nel suo corrente format ad alta risoluzione, è possibile estrapolare tutte le velocità miocardiche medie nei singoli segmenti miocardici, permettendo di distinguere la velocità vera delle fibre miocardiche dal movimento di traslazione e limitando gli effetti dalle altre regioni adiacenti. Da tale metodologia deriva la possibilità di stimare le velocità medie regionali, lo strain rate (SR), ed il relativo strain ( $\epsilon$ ).

I dati ottenuti tramite CDMI, registrati con metodica digitale Philips Sonos 7500, sono stati analizzati utilizzando un software dedicato a tale scopo (AMID, Italy). E' stato preso in considerazione un segmento cardiaco contenuto entro una regione di interesse (ROI). Il range di Frame Rate cui sono stati comprovati i casi da esaminare è stato compreso fra 75 e 100

Hz. I profili di velocità, strain ( $\epsilon$ ) e strain rate, sono stati ottenuti dalla media di almeno 3 cicli cardiaci consecutivi, al fine di ottenere la velocità media (VEL) e la curva SR da un intervallo medio RR.

Lo strain è definito come la deformazione di un oggetto, a partire dalla sua forma originale, e lo strain rate è la velocità con la quale tale deformazione (cioè lo strain) si realizza (la sua unità di misura è  $s^{-1}$ ). Per descrivere la deformazione in senso longitudinale relativa sia al setto medio posteriore che alla parete medio laterale, sono stati calcolati i seguenti parametri mediante l'approccio apicale 4 camere in tutti i soggetti:

- Picco di Strain ( $\epsilon_{sys}$ );
- Picco di Strain Rate (SR  $_{sys}$ ) ( $s^{-1}$ );
- Picco precoce diastolico di Strain Rate (SR $_e$ ) (cm/sec);
- Picco tardivo diastolico di Strain Rate (SR $_a$ ) (cm/sec).

Lo strain regionale miocardico, è definito come la deformazione tissutale regionale in risposta ad una forza applicata (stress); lo SR è la derivata prima dello strain e descrive il cambiamento di deformazione nel tempo (tasso di accorciamento o allungamento).

Il coefficiente di correlazione intra-classe ( $r_j$ ) è stato calcolato secondo la procedura di Bland e Altman. Sono stati campionati almeno 3 valori di

Strain e Strain Rate per ogni paziente e per ogni segmento : settale e laterale; il coefficiente di correlazione ( $r_j$ ) era di 0,86 per il settale, e 0,89 per il laterale.

### ***- Densitometria acustica***

La tecnologia di imaging High Frame Rate Integrated Backscatter (IBS), è stata usata per ottenere informazioni relative alla Caratterizzazione Tissutale del miocardio.

### **Analisi statistica**

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  Deviazione Standard. L'analisi della varianza per 3 gruppi è stata usata allo scopo di testare la significatività delle differenze fra i gruppi per quanto riguarda i parametri studiati.

Il test di McNemar è stato applicato per testare la significatività statistica del confronto fra metodi: l'analisi del flusso mitralico Doppler pulsato e nuove tecnologie ultrasoniche. Il coefficiente di correlazione intra-classe ( $r_j$ ) è stato calcolato secondo la procedura di Bland e Altman, utilizzando una analisi di varianza da una sola via per ripetute misurazioni. Un valore di  $p < 0,05$  è considerato significativo.

## RISULTATI

I dati antropometrici e clinici dei soggetti obesi e dei controlli , sono mostrati nella tabella 1. La perdita di peso è espressa come media  $\pm$  deviazione standard (SD). La riduzione del BMI di pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica, è stata  $27,4 \pm 14,7$  %. E' stato osservato nel gruppo degli obesi dopo chirurgia bariatrica un significativo miglioramento della maggior parte dei parametri funzionali studiati. Le principali osservazioni dopo chirurgia bariatrica, riguardo ai parametri ecocardiografici convenzionali sono state:

- a) una significativa riduzione delle dimensioni dell'atrio sinistro ( $p < 0.0001$ ) (tabella 2);
- b) una significativa riduzione dello spessore del setto e della parete posteriore ( $p < 0,001$ );
- c) una significativa riduzione sia del LVM indicizzato per l'altezza ( $- 23 \pm 10\%$ ) e per la superficie corporea ( $p < 0.0001$  e  $p < 0,05$  rispettivamente);
- d) una lieve, ma significativa riduzione del volume telediastolico del ventricolo sinistro ( $p < 0,05$ ) (tabella 2).

Le principali osservazioni riguardo ai parametri del flusso Doppler

transmitralico sono state:

- a) un picco A di velocità significativamente più basso, ed un più basso IVRT nel gruppo di obesi dopo chirurgia ( $p < 0,01$ ), con un più elevato E/A ratio ( $p < 0,01$ ) (tabella 3).

Le principali osservazioni sulle velocità e sui tempi PW-TDI a livello anulare mitralico sono state:

- a) una velocità anulare (settale) PW-TDI E significativamente più elevata, ed un picco A di velocità anulare (settale) significativamente più basso nel gruppo di obesi in post-chirurgia ( $p < 0,001$ ), ed un E/A significativamente più elevato ( $p < 0,001$ );
- b) un IVRT (settale) significativamente inferiore nell'obeso dopo la chirurgia ( $p < 0,001$ );
- c) un picco "S" significativamente più elevato (laterale), nel gruppo di obesi dopo chirurgia ( $p < 0,01$ );
- d) E/Es (laterale) significativamente inferiore nel gruppo di obesi operati ( $p < 0,0001$ ) (tabella 4)

Le principali osservazioni per quanto riguarda i parametri CDMI sono state:

- a) l'aumento o la normalizzazione dello strain sistolico miocardico (settale) ( $+65\pm35\%$ ), e dello strain rate ( $+62\pm34\%$ ) nel gruppo di obesi in fase post-chirurgica; (rispettivamente  $p < 0,001$  e  $p < 0,003$ ) (tabella 5). Lo stesso comportamento è stato evidenziato per il pattern di deformabilità della parete laterale.

Le principali osservazioni sui parametri IBS sono state:

- a) un CVI significativamente più elevato, sia a livello del setto che della parete posteriore, nel gruppo di obesi in fase post-chirurgica (rispettivamente:  $43\pm25\%$ ;  $p < 0,0001$  e  $28\pm18\%$ ;  $p < 0,001$ );
- b) una lieve ma significativa riduzione di IBSm, sia al setto che alla parete posteriore, nel gruppo di obesi dopo la chirurgia (rispettivamente:  $-24\pm10\%$ ;  $p < 0,04$  e  $-22\pm10\%$ ;  $p < 0,01$ ) (tabella 6).

In tutti i parametri più significativi di fusione sisto-diastolica ventricolare sinistra, si è osservata una tendenza verso la normalizzazione, essendo nella gran parte degli obesi in fase post-chirurgica, paragonabili con quelli dei gruppi di controllo (vedere tutte le tabelle).

## **DISCUSSIONE**

La recente affermazione scientifica della AHA riguardo all'obesità e alla malattia cardiovascolare, sottolinea che l'obesità (classe III) è associata con un rischio estremamente elevato di sviluppare diabete di tipo 2 , ipertensione e malattia cardiovascolare, ed il gruppo di autori della AHA raccomanda come area importante per ulteriori ricerche :

- a) “valutazione—del trattamento dell'obesità—ed il suo impatto sulle malattie cardiovascolari;
- b) studi finalizzati alla comprensione delle basi dello scompenso cardiaco in pazienti obesi ed in individui insulino-resistenti”.

In considerazione di questa affermazione tale studio preliminare si è focalizzato sull'osservazione di un ristretto, ma rigidamente omogeneo, gruppo di giovani pazienti con obesità estremamente severa che sono stati osservati prima e dopo chirurgia bariatrica.

In una linea di ricerca prospettica sul tema dell'obesità e funzione ventricolare sinistra, è stato recentemente dimostrato che i pazienti gravemente obesi presentavano, nella fase precoce della loro malattia, alcune anomalie funzionali subcliniche, sistoliche e

diastoliche, evidenziate con metodo ultrasonografico backscatter integrato, e con Color Doppler Myocardial Imaging (strain e strain rate), ipotizzando pertanto l'esistenza di una "cardiomiopatia dell'obesità". Queste nuove osservazioni, sulla esistenza di una disfunzione miocardica precoce nei soggetti con obesità severa, potrebbero predire quali individui obesi siano a rischio più elevato di scompenso cardiaco.

La principale osservazione che scaturisce da questa tesi è stata la quasi completa normalizzazione, dopo chirurgia bariatrica, delle alterazioni funzionali e strutturali del ventricolo sinistro, evidenziata mediante IBS e CDMI, in pazienti gravemente obesi.

Si è inoltre osservata una simile tendenza fra la variazione dell'indice di insulino-resistenza (HOMA-IR) le LVM e le variazioni della media riflettività del setto, come espressione di normalizzazione del livello di insulino-resistenza e di regressione della ipertrofia del ventricolo sinistro, verosimilmente per una normalizzazione del suo contenuto di collagene.

### ***Ripercussione emodinamica e metabolica dell'obesità***

L'obesità induce parecchie modificazioni nella struttura e nella funzione cardiaca, che sono correlate con il sovraccarico emodinamico che rappresenta esso stesso, già di per sé, un fattore di rischio per scompenso



cardiaco congestizio. Il rimodellamento atriale e ventricolare è comune in pazienti obesi, ed è noto che questi aspetti fisiopatologici sono associati a disfunzioni sia dell'atrio che del ventricolo.

La maggior dimensione dell'atrio sinistro nel soggetto obeso è verosimilmente dovuta ad un'espansione del volume intravascolare, ed all'alterazione delle proprietà di distensibilità del ventricolo sinistro.

In particolare, nei pazienti obesi normotesi, l'ipertrofia ventricolare sinistra eccentrica rappresenta un adattamento all'espansione del volume intravascolare. In aggiunta all'aumentato precarico, il postcarico ventricolare sinistro è elevato a causa sia delle più alte resistenze vascolari dovute all'eccesso di tessuto adiposo, che alla maggiore rigidità del sistema arterioso.

BMI è correlato con la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro; l'obesità infatti può alterare i parametri di riempimento diastolico sia a causa delle alterate condizioni di carico, sia per l'aumento della massa ventricolare sinistra (LVMh). L'ipertrofia del ventricolo sinistro determina un deterioramento della funzione diastolica del ventricolo sinistro stesso, essenzialmente nella fase tardiva della diastole, che appare correlata con l'aumentata rigidità miocardica.

Questa alterazione è considerata un evento precoce di coinvolgimento cardiaco in pazienti obesi, seguito più tardi anche da un'alterazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro.

In pazienti obesi i parametri sistolici (EF,FS) sono normali se paragonati con i controlli; mentre la funzione diastolica ventricolare sinistra, come evidenziato dal rapporto E/A, ottenuto convenzionalmente dall'analisi del flusso Doppler transmitralico, è significativamente ridotta, essenzialmente a causa di un picco A nettamente più elevato negli obesi rispetto ai controlli sani.

I parametri PW-TDI, campionati a livello dell'anello mitralico, espressione della funzione longitudinale globale del ventricolo sinistro, hanno mostrato che, nell'obesità severa, tutte le fasi diastoliche intramiocardiche lungo l'asse longitudinale sono alterate. La velocità proto-diastolica dell'anello mitralico (Es ed El) appare significativamente più bassa nei soggetti obesi, mentre i rapporti E/Es ed E/El sono significativamente più elevati nel gruppo di obesi nella fase prechirurgica.

Questi ultimi parametri sono direttamente correlati con la pressione di riempimento del ventricolo sinistro, e costituiscono un'ulteriore dimostrazione della presenza di una disfunzione ventricolare diastolica nell'obesità.

L'uso di tecniche ultrasoniche intramiocardiche (come il IBS ed il CDMI), ha permesso di evidenziare negli obesi alterazioni minime e molto precoci delle fasi sistolica e diastolica della funzione ventricolare sinistra. In particolare il backscatter ha mostrato in soggetti con obesità severa un più elevato livello di ecoreflettività miocardica, essenzialmente a livello del setto, espressione di un'alterazione strutturale miocardica (aumento della fibrosi miocardica) (una moderata o grave fibrosi miocardica è un frequente reperto autoptico in soggetti obesi).

Mentre è stato riscontrato nei soggetti obesi un Cyclic Variation Index significativamente minore sia a livello del setto che della parete posteriore, come espressione di una precoce disfunzione della contrattilità miocardica intrinseca, anche quando la EF ventricolare sinistra (convenzionale) è pressoché normale.

Invece lo strain sistolico e lo strain rate sistolico, che sono l'espressione di deformazione miocardica regionale longitudinale, sia a livello del setto che a livello della parete laterale, sono risultati significativamente alterati in pazienti obesi, paragonati con controlli con peso corporeo normale.

Questi parametri sono stati ottenuti tramite le analisi di velocità regionale, campionate con CDMI. La deformazione sistolica (come evidenziato dallo

strain e dallo strain rate), sembra notevolmente alterata negli obesi prima della chirurgia, e rappresenta una precoce anomalia della funzione miocardica, che può parallelamente indicare una evoluzione che sfocia verso una disfunzione sistolica, anche se i comuni parametri funzionali ecocardiografici sono entro il range di normalità.

### ***Impatto della perdita di peso sulla struttura e sulla funzione cardiaca***

La perdita stabile di peso nei soggetti obesi (comunque ottenuta) ha effetti benefici sulle alterazioni funzionali e strutturali del cuore, in particolare negli studi precedenti è stata osservata una variazione della massa del ventricolo sinistro. Una significativa riduzione delle LVM in soggetti obesi che si erano sottoposti a chirurgia bariatrica, è stata osservata in una serie di studi, sia utilizzando criteri elettrocardiografici (con riduzione della ipertrofia ventricolare sinistra LVH), che ecocardiografici (ridotta LVM per significativa riduzione dello spessore sia del setto che della parete posteriore del ventricolo sinistro).

Da un punto di vista strutturale, la chirurgia bariatrica ha comportato, nel gruppo di pazienti obesi da noi studiato, una significativa riduzione della massa ventricolare (LVM), causata essenzialmente da una rilevante riduzione dello spessore del setto e della parete posteriore, e da una

consensuale riduzione del volume della fase tele-diastolica.

Abbiamo anche osservato una riduzione significativa del contenuto interstiziale di collagene, come evidenziato dalla significativa riduzione della riflettività ultrasonica (IBSms) nella osservazione postchirurgica.

La riduzione della dimensione dell'atrio sinistro nel gruppo di obesi in fase postchirurgica, è l'espressione di un ridotto precarico, come confermato anche dalla riduzione dell'EDV. Le migliori condizioni di carico del ventricolo sinistro, indotte dalla perdita di peso, sono state ulteriormente confermate dalla significativa riduzione del rapporto E/Es nel gruppo di obesi dopo chirurgia bariatrica, dal momento che tale indice è correlato al livello pressorio telediastolico del ventricolo sinistro. La perdita di peso dopo chirurgia bariatrica, nei pazienti obesi da noi studiati, ha determinato un significativo miglioramento sia della funzione sistolica che della funzione diastolica del ventricolo sinistro. La riduzione della LVM e del contenuto di collagene miocardico, insieme col miglioramento delle condizioni di carico collegate alla perdita di peso, ha indotto un miglioramento nella funzione sistolica del ventricolo sinistro, come evidenziato nel nostro studio tramite le nuove tecniche ultrasoniche. In particolare dopo chirurgia bariatrica è stata osservata una incrementata deformabilità miocardica (vedere strain sistolico postchirurgico e strain

rate), ed un miglioramento della contrattilità miocardica intrinseca (vedere CVI al setto ed alla parete posteriore).

Inoltre il significativo miglioramento della velocità di picco dell'onda "S" ottenuto con PW-TDI, ha confermato la precedente osservazione.

Il miglioramento della funzione diastolica del ventricolo sinistro nel gruppo di obesi dopo la chirurgia, è stato dimostrato in questo studio attraverso l'analisi delle velocità e dei tempi di flusso mitralico, e le velocità all'anello mitralico, tramite PW-TDI (vedi tabelle).

In questo studio, anche l'analisi delle velocità diastoliche regionali miocardiche, e dello strain rate miocardico diastolico, valutate con CDMI, hanno confermato il miglioramento della funzione diastolica del ventricolo sinistro, indotta dalla perdita di peso. Sia la fase precoce che quella tardiva della diastole, sono migliorate nei pazienti obesi nella fase postchirurgica.

La perdita di peso dopo chirurgia bariatrica sembra pertanto capace di indurre un miglioramento del sovraccarico di volume (riduzione dell'EDV), una riduzione di LVM ed una migliore contrattilità e deformabilità intrinseca del miocardio, probabilmente mediate da una migliore interazione insulina/glucosio, vista anche la tendenza alla normalizzazione dell'HOMA range. La normalizzazione della resistenza

insulinica, potrebbe essere, in questo gruppo di pazienti, essenziale per ridurre sostanzialmente il rischio di CHF.

### **Vantaggi e limiti dello studio**

Una limitazione di questo studio è rappresentata dal basso numero di pazienti, ma questo gruppo, è perfettamente correlato col gruppo di controllo (studio caso-controllo). Inoltre la mancanza di biopsia miocardica, è una ulteriore limitazione dello studio, ma non si ritiene eticamente accettabile in questo tipo di pazienti.

### **CONCLUSIONE**

La chirurgia bariatrica sembra essere efficace non solo per la determinazione di una sostanziale e duratura perdita di peso, ma anche per il miglioramento del metabolismo e della funzione miocardica. Questo studio stabilisce la utilità delle nuove tecniche ultrasoniche in grado di evidenziare, in pazienti obesi, alterazioni molto precoci di struttura e funzione miocardica e la loro regressione dopo chirurgia bariatrica.

Ulteriori studi servono per confermare queste affermazioni in una popolazione più ampia, estendendo la ricerca alle complesse interazioni fra obesità (anche nelle altre classi I e II), potenziali comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete apnea notturna), fattori di rischio (proteina C reattiva),

fattori umorali (leptina, interleuchine, adiponectina, etc), metabolismo e funzione miocardica.